

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Caracterização da utilização de nivolumab ao abrigo de Programa de Acesso Precoce em doentes com Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células

Patrícia Gaspar Gomes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia



Caracterização da utilização de nivolumab ao abrigo de Programa de Acesso Precoce em doentes com Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células

Patrícia Gaspar Gomes

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Prof^a Doutora Fátima Falcão

Co-Orientador: Dr^a Margarida Falcão

2017

Resumo

Contexto: O nivolumab demonstrou eficácia e segurança em ensaios clínicos para o tratamento do carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), existindo, no entanto, poucos dados sobre a sua utilização na prática clínica. Com este estudo pretende-se caracterizar a utilização de nivolumab ao abrigo de programa de acesso precoce (PAP) num Hospital Português e comparar os resultados obtidos com dados publicados recentemente.

Métodos: Estudo descritivo, observacional retrospectivo que incluiu todos os doentes com CPNPC que iniciaram terapêutica com nivolumab ao abrigo de PAP. A segurança foi avaliada através da determinação da frequência e gravidade de potenciais reações adversas e a efetividade através da determinação da sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de eventos e tempo de sobrevivência pós-terapêutica. Os dados foram recolhidos entre 28/03/2017 e 21/06/2017 a partir dos registos clínicos.

Resultados: Dos 8 doentes incluídos, a maioria era do sexo masculino (6 doentes) com idade mediana de 65,5 anos. Todos apresentavam adenocarcinoma, com predominância para o estágio IV (62,5%) à data do diagnóstico. Na maioria dos doentes (62,5%) o nivolumab foi insituído como terapêutica de 2ª linha. O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início da terapêutica foi 15,1 meses. A duração média do tratamento foi 5,3 meses. 7 doentes tiveram potenciais reações adversas ao nivolumab, mas apenas 1 teve de suspender a terapêutica. A sobrevivência global mediana foi de 9,0 meses. A sobrevivência livre de progressão mediana foi de 8,4 meses. A sobrevivência livre de eventos mediana foi de 7,0 meses. O tempo de sobrevivência pós-terapêutica mediano foi 3,0 meses.

Conclusão: Encontrou-se uma elevada proporção de doentes com potenciais reações adversas que justifica uma monitorização intensiva futura. A sobrevivência global mediana foi inferior e a sobrevivência livre de progressão mediana e a sobrevivência livre de eventos mediana foram superiores às observadas nos estudos consultados.

Palavras-chave: carcinoma do pulmão de não pequenas células; nivolumab; programa de acesso precoce; segurança; efetividade.

Abstract

Background: Nivolumab has shown efficacy and safety in clinical trials for non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment, but there are few data on its use in the clinical practice. This study will characterize the use of nivolumab in a named patient program in a Portuguese Hospital and compare the obtained results with recently published data.

Methods: Descriptive, observational, retrospective study that included all NSCLC patients that were approved for the named patient program and commenced therapy with nivolumab. Nivolumab's safety was assessed based on the frequency and severity of potential treatment-related adverse events and its effectiveness was measured by overall survival, progression-free survival, event-free survival and post-therapy survival time. Data was collected from clinical records between 28/03/2017 and 21/06/2017.

Results: Of the 8 patients included in the study, most were male (6 patients) with a median age of 65.5 years. All patients had adenocarcinoma and the stage at diagnosis for most (62.5%) of them was IV. When starting therapy with nivolumab all patients had stage IV disease. In most patients (62.5%) nivolumab was given as second-line therapy. Median time from diagnosis until the start of treatment was 15.1 months. Average treatment duration was 5.3 months. 7 patients had potential treatment-related adverse events, but only 1 had to discontinue treatment. Median overall survival was 9.0 months. Median progression-free survival was 8.4 months. Median event-free survival was 7.0 months. Post-therapy survival time was 3.0 months.

Conclusion: The percentage of patients with potential treatment-related adverse events was high, justifying the need of further monitoring. The median overall survival was lower and the median progression-free survival and median event-free survival obtained were higher than the ones obtained in the consulted studies.

Keywords: non-small cell lung cancer; nivolumab; named patient program; safety; effectiveness.

Agradecimentos

À minha orientadora, a Prof^a Doutora Fátima Falcão, por todo o apoio, disponibilidade e ajuda prestada, fundamentais para que este trabalho de campo fosse realizado com sucesso.

À Dr^a Margarida Falcão, sem a qual a parte prática deste trabalho não se teria concretizado, por todos os esclarecimentos, sugestões e auxílio na recolha e tratamento de dados.

Aos meus pais, sem os quais nada disto seria possível, por todo o apoio e compreensão ao longo de toda a minha vida, mas especialmente nestes cinco anos académicos.

À minha irmã, pela revisão deste trabalho em termos de formatação, ortografia e gramática, e também por ter servido como “backup” para assegurar que o mesmo não se perdia.

Ao João, pelo companheirismo de há quase cinco anos.

Aos meus amigos e familiares, pela compreensão da razão da minha ausência e indisponibilidade, tantas vezes ao longo do meu percurso académico.

Abreviaturas

AIM- Autorização de Introdução no Mercado
ALK- Quinase do Linfoma Anaplásico
ALT- Alanina Aminotransferase
AST- Aspartato Aminotransferase
AUE- Autorização de Utilização Excepcional
BMS- Bristol-Myers Squibb
BRAF- V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
CCE- Carcinoma de Células Escamosas
CFT- Comissão de Farmácia e Terapêutica
CPNPC- Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células
CPPC- Carcinoma do Pulmão de Pequenas Células
EGFR- Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
EML4- Proteína de Equinoderme Associada a Microtúbulos 4
ESMO- European Society for Medical Oncology
FDA- Food and Drug Administration
HEM- Hospital de Egas Moniz
ITK- Inibidores da Tirosina Quinase
KRAS- Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LSN- Limite Superior da Normalidade
MET- Fator de Transição Epitelial Mesenquimal
NCCN- National Comprehensive Cancer Network
PAP- Programa de Acesso Precoce
PD-1- Recetor de Morte Programada 1
PD-L1- Ligando de Morte Programada 1
PD-L2- Ligando de Morte Programada 2
PS- Performance Status
QRT- Quimioradioterapia
QT- Quimioterapia
RAM- Reação Adversa ao Medicamento
ROR-SUL- Registo Oncológico Regional-Sul
RT-Radioterapia
SABR- Radioterapia Estereotáxica Ablativa
SNC- Sistema Nervoso Central
SNS- Serviço Nacional de Saúde
SOE- Sem Outra Especificação
TAC- Tomografia Axial Computorizada

Índices

Índice Geral

Introdução.....	7
1. Cancro do Pulmão	7
1.1. Epidemiologia e Etiologia.....	7
1.2. Patologia	8
1.3. História Natural.....	11
2. Terapêutica do Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células	12
2.1. Guidelines NCCN e ESMO	12
2.2. Nivolumab.....	15
2.3. Programas de Acesso Precoce	20
2.4. Programa de Acesso Precoce ao Nivolumab	22
Objetivos	23
Materiais e Métodos	24
Resultados	28
Discussão.....	35
Conclusões	39
Referências Bibliográficas	40
Anexos.....	42
Anexo I. Folha de Recolha de Dados	42

Índice de Figuras

Figura 1. Inativação das células T através do checkpoint imunitário PD-1	16
Figura 2. Reativação das células T e diminuição do crescimento do tumor através da inibição do checkpoint imunitário PD-1	16
Figura 3. Representação gráfica das potenciais RAMs ao nivolumab (n=8).	33

Índice de Tabelas

Tabela 1. Opções terapêuticas sistémicas de 1ª linha para o CPNPC metastático.....	13
Tabela 2. Principais reações adversas ao nivolumab em ensaios clínicos.	18
Tabela 3. Caracterização demográfica da amostra (n=8).	28
Tabela 4. Avaliação do doente pré-tratamento com nivolumab (n=8).	28
Tabela 5. Avaliação pré-tratamento com nivolumab (n=8).	30
Tabela 6. Efetividade da terapêutica com nivolumab.	33
Tabela 7. Resumo dos resultados obtidos em cada estudo.....	35

Introdução

1. Cancro do Pulmão

1.1. Epidemiologia e Etiologia

O cancro do pulmão é o cancro mais comum (1,2) e a principal causa de morte por doença oncológica no mundo.(2,3)

Em 2010 estimava-se a incidência de cancro do pulmão em Portugal em 35,8/100.000 habitantes, sendo no homem a taxa bruta de incidência de 57,7/100.000 habitantes e na mulher de 15,8/100.000 habitantes.(4)

Em 2014 registaram-se 3.927 óbitos, sendo as taxas de 62,3/100.000 habitantes no homem e de 15,6/100.000 habitantes na mulher, o que faz deste tumor o que mais mata em Portugal. Ainda assim, Portugal tem o valor mais baixo da Europa pois beneficia de um histórico de menor consumo de tabaco, a que corresponde uma menor taxa de incidência e de mortalidade associada.(4)

Estima-se que o número de mortes a nível mundial irá aumentar de 1,6 milhões em 2012 para 3 milhões em 2035, sendo que o número de mortes irá quase duplicar em ambos os sexos e o número de mortes em homens manter-se-á o dobro do que em mulheres.(5)

O tabagismo é a principal causa de cancro do pulmão.(2,3,5) O risco de cancro do pulmão em fumadores é 15 vezes superior ao dos não fumadores. A probabilidade de desenvolver este tipo de cancro aumenta com o número de cigarros fumados e com a duração do hábito, sendo tanto mais elevada quanto mais precoce a idade de início. Nos ex-fumadores, o risco de cancro começa a diminuir imediatamente após a cessação tabágica, mas só após 20 anos de abstinência se aproxima dos não fumadores.(6) O tabagismo passivo é também um fator de risco com grande relevância.(2,3,5)

Depois do fumo do tabaco, o maior responsável pelo cancro do pulmão será a exposição a cancerígenos ocupacionais e ambientais como o arsénio, asbestos, crómio, níquel, radão e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.(2,3,5)

A presença de doença respiratória preexistente, como a doença pulmonar obstrutiva crónica, tuberculose, pneumonia e todas as patologias que envolvam fibrose pulmonar, é também um fator de predisposição para o desenvolvimento do cancro do pulmão. A infeção por alguns vírus (vírus da imunodeficiência humana, papiloma vírus e Epstein-Barr) pode

estar envolvida na carcinogénese, possivelmente por transmissão de oncogenes víricos para as células hospedeiras. (2,3,5)

Outros fatores de risco a ter em conta são: a predisposição genética/história familiar de cancro, fatores hormonais, fatores dietéticos e exposição a radiação ionizante.(2,3)

1.2. Patologia

Quase todos os tipos de cancro do pulmão são carcinomas.(7) Apesar do cancro do pulmão poder ser dividido em diversos subtipos, historicamente a distinção mais importante é entre o carcinoma do pulmão de pequenas células (CPPC), que representa 20% dos casos de cancro de pulmão, e o carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC), que representa os restantes 80%. Isto deve-se às diferenças na apresentação, metastização e resposta à terapêutica.(7–9)

O CPPC é um tumor bastante indiferenciado, multiplica-se rapidamente, é muito agressivo e metastiza cedo para outras partes do corpo. Em praticamente todos os casos de CPPC existe historial de tabagismo. Este tipo de cancro responde relativamente bem à quimioterapia e à radioterapia.(7,9)

O CPNPC divide-se em três tipos, de acordo com as células que o compõem: carcinoma de células escamosas (CCE), adenocarcinoma e carcinoma de grandes células.(7–10)

O CCE tem uma localização mais central, nas vias aéreas maiores, provocando sintomas mais cedo. Tem crescimento lento, sendo um dos tumores que permanece mais tempo sem metastizar.(7)

O adenocarcinoma é o tipo mais frequente de cancro do pulmão e por definição é uma neoplasia maligna epitelial com diferenciação glandular ou produção de mucina.(9) Muitas vezes não provoca sintomas por se localizar mais na periferia do pulmão. Metastiza cedo para os gânglios linfáticos e para outros órgãos.(7)

O carcinoma de grandes células é o menos frequente, sendo que não apresenta diferenciação de uma linhagem específica nem características morfológicas e imunológicas de adenocarcinoma, CCE ou carcinoma neuroendócrino. Provoca habitualmente tumores grandes à periferia, e também tem capacidade precoce de metastização.(7,9)

No diagnóstico do CPNPC é fundamental que seja feita a classificação histológica, pois esta determina a seleção da terapêutica e o prognóstico da doença.(8–11) Em alguns casos,

contudo, não se consegue identificar um tipo específico de célula devido a fraca diferenciação ou amostragem limitada; estes tumores devem ser denominados de CPNPC, sem outra especificação (SOE).(10)

A distinção entre adenocarcinoma e CCE é especialmente importante, uma vez que o pemetrexedo é mais ativo em combinação com a cisplatina no tratamento do adenocarcinoma e carcinoma de grandes células avançados do que no tratamento do CCE. O bevacizumab, um anticorpo monoclonal anti- fator de crescimento endotelial vascular, está aprovado em combinação com quimioterapia citotóxica no tratamento do adenocarcinoma, mas não no CCE devido ao perigo de hemorragias fatais. Para além disto, os marcadores moleculares conhecidos de terapêuticas dirigidas ocorrem preferencialmente no adenocarcinoma ou no carcinoma misto com componente de adenocarcinoma. Assim, a histologia define quais os testes moleculares que devem ser realizados.(8,10,11)

A análise molecular das alterações genéticas do cancro do pulmão permite seleccionar fármacos específicos, mais eficazes, menos tóxicos e com melhores *outcomes* que os agentes citotóxicos no tratamento do CPNPC avançado. Um dos mecanismos comuns de carcinogénese é a ativação constitutiva de recetores tirosina quinase, sendo que a inibição da sua atividade constitui uma modalidade eficaz na terapêutica contra o cancro. Com o desenvolvimento destes tratamentos à base de inibidores da tirosina quinase (ITK) a pesquisa da mutação EGFR e da translocação ALK tornou-se procedimento padrão nos doentes com CPNPC.(9)

Mutações EGFR podem ser detetadas em 10% a 30% dos doentes com CPNPC. A deteção de mutações EGFR prediz resposta à terapêutica dirigida com ITK. Como as mutações EGFR são detetadas principalmente em adenocarcinomas, a recomendação atual é testar a presença destas mutações em adenocarcinomas, cancros do pulmão mistos com componente de adenocarcinoma e amostras pequenas onde um componente de adenocarcinoma não pode ser excluído. O gefitinib, o erlotinib e o afatinib são os ITK atualmente recomendados para o tratamento de 1ª linha do cancro do pulmão com mutações EGFR. O desenvolvimento de uma mutação adicional T790M é um mecanismo comum de resistência adquirida ao tratamento com ITK que pode ser ultrapassado com a utilização de ITK de nova geração.(9)

O ALK é outro recetor tirosina quinase. Uma forma comum de alteração de ALK é a formação de um gene de fusão oncogénico com EML4 (EML4-ALK), observada em 4% a 7% dos casos de CPNPC, particularmente adenocarcinomas. Assim, o teste para mutações ALK

é também recomendado para adenocarcinomas e cânceros do pulmão mistos com componente de adenocarcinoma. Rearranjos do gene ALK são mutuamente exclusivos com mutações EGFR e KRAS. O crizotinib está aprovado para os casos em que há rearranjo do gene ALK. Podem desenvolver-se múltiplas mutações adquiridas, resultando em resistência a este fármaco, sendo que uma abordagem promissora para estes casos é a utilização de ITK do ALK de nova geração.(9)

Para além do EGFR e do ALK, diversos outros biomarcadores estão a ser utilizados como alvos terapêuticos.(9)

ROS1 é um recetor tirosina quinase que pode encontrar-se rearranjado em 1% a 2% dos adenocarcinomas pulmonares. O rearranjo de ROS1 raramente coexiste com alterações EGFR e ALK. O crizotinib é eficaz em doentes com este rearranjo e está aprovado para tratamento destes casos.(9)

O gene do fator de transição epitelial mesenquimal (MET), também ele um recetor tirosina quinase, pode ser alterado por sobreexpressão ou amplificação. Estas alterações genéticas são marcadores de mau prognóstico. A amplificação do MET é também um mecanismo comum de resistência adquirida à terapêutica com ITK do EGFR. A co-inibição terapêutica de ambos os recetores pode representar uma potencial opção de tratamento para ultrapassar a resistência adquirida a estes fármacos.(9)

O gene KRAS pertence à família de oncogenes RAS. Mutações no KRAS são normalmente mutuamente exclusivas com outras mutações oncogénicas *driver*. Encontram-se em desenvolvimento inibidores do KRAS, tendo sido já realizado um ensaio clínico de fase III do selumetinib. Outra proteína quinase da via RAS, a BRAF, é também um potencial alvo de terapêutica inibitória. A mutação BRAF ocorre em 2% a 3% dos CPNPCs, sendo a mutação V600E a mais comum.(9)

Outro biomarcador importante é o ligando de morte celular programada 1 (PD-L1), uma vez que este poderá permitir identificar um pequeno subgrupo de doentes que provavelmente beneficiarão de terapêutica de bloqueio de *checkpoint* imunológico. Mutações no PD-L1 que levem à sua sobreexpressão parecem ter um impacto significativo na resposta aos inibidores PD-1/PD-L1, de que é exemplo o nivolumab.(12)

1.3. História Natural

A história natural é definida como a sobrevivência de um doente na ausência de qualquer tratamento ativo do cancro.(13) A história natural do cancro do pulmão é complexa, diversa e não é ainda totalmente compreendida.(14)

Habitualmente assume-se que um cancro começa com a transformação maligna de uma única célula. Esta célula cresce, mas tem um período prolongado durante o qual o tumor em desenvolvimento é tão pequeno que é indetetável. Em algum ponto o tumor é grande o suficiente para ser detetado se for feito um estudo imagiológico (TAC ou Tomografia por Emissão de Positrões), mas é demasiado pequeno para causar quaisquer sintomas. Eventualmente uma alteração do bem-estar do doente leva a que seja necessária intervenção médica e o diagnóstico é feito. Nessa altura, a doença é habitualmente incurável devido ao seu estágio avançado com metástases locais ou distantes.(13,14)

O intervalo de tempo desde a transformação maligna inicial até à deteção clínica constitui a fase pré-clínica e é geralmente, pelo menos, $\frac{3}{4}$ de toda a vida do tumor. Se um diagnóstico for feito por um estudo imagiológico, antes do aparecimento dos sintomas, o intervalo de tempo entre este diagnóstico e o diagnóstico habitual aquando da manifestação clínica representa o *lead time*. O intervalo de tempo entre o diagnóstico e a morte do doente é o tempo de sobrevivência. Obviamente, se o diagnóstico é feito mais cedo, o tempo de sobrevivência será maior (mesmo sem qualquer tratamento ativo) devido ao *lead time*.(13)

Estudos demonstraram que a sobrevivência dos doentes não tratados é bastante reduzida.(13,15,16) Para os estádios I/II, III e IV, respetivamente, o tempo de sobrevivência mediano é de 10, 5 e 3 meses; a taxa de sobrevivência a 1 ano é de 39%, 17% e 9%; e a taxa de sobrevivência a 5 anos é de apenas 2%, 0% e 0%. Apesar de haver uma ligeira tendência para uma melhor sobrevivência a longo prazo dos doentes com estádios precoces da doença, o efeito não é pronunciado, está relacionado em parte com o *lead time* e os sobreviventes de longo termo são raros.(13)

Dados sugerem que a história natural do cancro do pulmão detetado em rastreios com radiografia ao tórax pode ser melhor do que a dos doentes diagnosticados em consulta de rotina. Claro que esta aparente história natural mais longa nos casos detetados por rastreio inclui os efeitos do viés do *lead time* e não implica necessariamente que haja diferença na biologia do tumor.(13)

Informação sobre a história natural do cancro do pulmão é necessária para que os doentes e médicos possam tomar uma decisão informada sobre o tratamento. Para os doentes serve como base para o resultado esperado com e sem tratamento, o que é crítico em casos de doenças com elevada mortalidade. Para os médicos, informação precisa e fiável facilita a decisão, partilhada com os doentes, de intervir ou não.(14, 15)

Uma vez que a sobrevivência dos doentes com cancro do pulmão não tratado é reduzida, a ressecção cirúrgica ou outras terapêuticas não devem ser adiadas, mesmo em doentes com cancro do pulmão de pequena dimensão.(15)

2. Terapêutica do Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células

2.1. Guidelines NCCN e ESMO

CPNPC localmente avançado

O tratamento recomendado para o CPNPC localmente avançado (estádio III) ressecável é a cirurgia, associada a QT ou quimiorradioterapia (QRT). A QT e a QRT podem ser adjuvantes ou neoadjuvantes.(18,19)

Para o CPNPC localmente avançado irressecável o tratamento de escolha é a QRT concomitante. Se a QRT concomitante não for possível, a QRT sequencial é uma alternativa válida e eficaz.(18,19)

No CPNPC localmente avançado, os regimes de quimioterapia tanto adjuvantes como neoadjuvantes, e também os que são usados com RT na QRT, devem ser à base de platina, preferencialmente cisplatina.(18,19)

CPNPC metastático

Na doença metastática, estágio IV, a estratégia terapêutica deve ter em conta a histologia, a patologia molecular, a idade, o *performance status* (PS), as comorbilidades e as preferências do doente. A terapêutica recomendada para todos os doentes de estágio IV e PS 0-2 é a terapêutica sistémica. Independentemente do estágio do CPNPC, a cessação tabágica deve ser altamente encorajada, pois melhora o *outcome*.(18,20)

O tratamento de 1ª linha para os doentes com CPNPC de estágio IV com mutações EGFR e ALK negativas, sem comorbilidades *major* e PS 0-2 é a quimioterapia. O regime

recomendado é o de dupletos à base de platina. As opções terapêuticas sistêmicas de 1ª linha para o CPNPC metastático encontram-se apresentadas na Tabela 1.(18,20)

Tabela 1. Opções terapêuticas sistêmicas de 1ª linha para o CPNPC metastático.

Histologia	PS 0-1	PS 2
Não Escamosa	Bevacizumab/carboplatina/paclitaxel*	Nab-paclitaxel
	Bevacizumab/carboplatina/pemetrexedo*	Carboplatina/nab-paclitaxel
	Bevacizumab/cisplatina/pemetrexedo*	Carboplatina/docetaxel
	Carboplatina/nab-paclitaxel	Carboplatina/etoposido
	Carboplatina/docetaxel	Carboplatina/gemcitabina
	Carboplatina/etoposido	Carboplatina/paclitaxel
	Carboplatina/gemcitabina	Carboplatina/pemetrexedo
	Carboplatina/paclitaxel	Docetaxel
	Carboplatina/pemetrexedo	Gemcitabina
	Cisplatina/docetaxel	Gemcitabina/docetaxel
	Cisplatina/etoposido	Gemcitabina/vinorelbina
	Cisplatina/gemcitabina	Paclitaxel
	Cisplatina/paclitaxel	Pemetrexedo
	Cisplatina/pemetrexedo	
	Gemcitabina/docetaxel	
	Gemcitabina/vinorelbina	
Escamosa	Carboplatina/nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel
	Carboplatina/docetaxel	Carboplatina/nab-paclitaxel
	Carboplatina/gemcitabina	Carboplatina/docetaxel
	Carboplatina/paclitaxel	Carboplatina/etoposido
	Cisplatina/docetaxel	Carboplatina/gemcitabina
	Cisplatina/etoposido	Carboplatina/paclitaxel
	Cisplatina/gemcitabina	Docetaxel
	Cisplatina/paclitaxel	Gemcitabina
	Gemcitabina/docetaxel	Gemcitabina/docetaxel
	Gemcitabina/vinorelbina	Gemcitabina/vinorelbina
		Paclitaxel

*Critério para terapêutica com bevacizumab: CPNPC não escamoso e não haver história recente de hemoptise. O bevacizumab não deve ser usado isoladamente, a não ser como terapêutica de manutenção de continuação.

Os regimes preferenciais são os de dois fármacos. Um terceiro citotóxico aumenta a taxa de resposta, mas não a sobrevivência, sendo que a terapêutica com um único agente pode ser apropriada em determinados doentes.(18)

O pemetrexedo é preferível à gemcitabina ou ao docetaxel nos doentes com tumores não escamosos, sendo que o uso de pemetrexedo é exclusivo para esta histologia.(18,20)

Os regimes com nab-paclitaxel devem ser considerados como uma opção terapêutica nos doentes com maior risco de neurotoxicidade, com hipersensibilidade preexistente ao paclitaxel ou com contraindicações para a pré-medicação *standard* do paclitaxel.(20)

A quimioterapia de manutenção é recomendada para os doentes com PS 0-2 após a quimioterapia de 1ª linha. A quimioterapia de manutenção pode ser de continuação, quando é utilizado pelo menos um dos agentes já dados em 1ª linha, ou de *switch*, quando é utilizado um agente diferente, não incluído no regime de 1ª linha.(18,20)

Exemplos de agentes utilizados na quimioterapia de manutenção de continuação no CPNPC não escamoso são o bevacizumab, o pemetrexedo, a gemcitabina e a combinação bevacizumab + pemetrexedo. O pemetrexedo também pode ser utilizado na quimioterapia de manutenção de *switch*.(18,20)

Em relação ao CCE, um agente utilizado na quimioterapia de manutenção de continuação é a gemcitabina, sendo que o docetaxel é utilizado na quimioterapia de manutenção de *switch*.(18,20)

Quando existe progressão da doença em doentes com PS 0-2, deve alterar-se a terapêutica para:

- Inibidores de *checkpoint* imunitário, como o nivolumab, o pembrolizumab (apenas se os níveis de expressão de PD-L1 $\geq 1\%$) ou o atezolizumab.
- Agentes terapêuticos sistêmicos ainda não administrados
 - Docetaxel
 - Pemetrexedo, apenas no CPNPC não escamoso
 - Gemcitabina
 - Ramucirumab + docetaxel
 - Nintedanib + docetaxel
 - Erlotinib, doentes *unfit* para QT com *status* EGFR desconhecido ou *wild-type*

Os doentes com CPNPC metastático com mutações EGFR e ALK negativas e PS 3-4 devem ser tratados apenas com medidas paliativas.(18,20)

Para os tumores com mutação EGFR positiva as opções terapêuticas de 1ª linha são o erlotinib, o afatinib ou o gefitinib. Em caso de progressão da doença, deverá testar-se a mutação T790M, sendo que se esta for positiva significa que há resistência ao erlotinib, afatinib e gefitinib e como tal a terapêutica deve ser alterada para osimertinib. Quando a

mutação T790M não é detetada ou não foi pesquisada, a recomendação é a QT com dupletos à base de platina.(18,20)

Em caso de rearranjo ALK positivo a opção terapêutica de 1ª linha é o crizotinib. Nos doentes com progressão após terapêutica de 1ª linha, a recomendação é a administração de inibidores do ALK de 2ª geração, como o ceritinib ou o alectinib.(18,20)

Nos doentes com rearranjo ROS1 positivo a opção terapêutica de 1ª linha é o crizotinib.(18)

Quando a expressão de PD-L1 é positiva, isto é, os níveis de expressão são $\geq 50\%$, e as mutações EGFR, ALK e ROS1 são negativas ou desconhecidas, a opção terapêutica de 1ª linha é o pembrolizumab.(18)

2.2. Nivolumab

O nivolumab (OPDIVO®) é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) que se liga aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com PD-L1 e PD-L2. O recetor PD-1 é um regulador negativo da atividade das células T que demonstrou estar envolvido no controlo das respostas imunitárias das células T. A ligação do recetor PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2, que são expressos em células apresentadoras de antígenos e podem ser expressos por células tumorais ou outras células no microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e da secreção de citocinas (Figura 1). Nivolumab potencia as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2 (Figura 2).(21)

O nivolumab tem indicações terapêuticas para o tratamento de melanoma, CPNPC, carcinoma de células renais, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço e carcinoma urotelial. Em relação ao CPNPC especificamente, o nivolumab em monoterapia é indicado para o tratamento da doença localmente avançada ou metastática, após quimioterapia prévia em adultos.(21)

Em relação à posologia do nivolumab em monoterapia, a dose recomendada é de 3 mg/kg de nivolumab administrado por via intravenosa durante um período de 60 minutos a cada 2 semanas.(21)

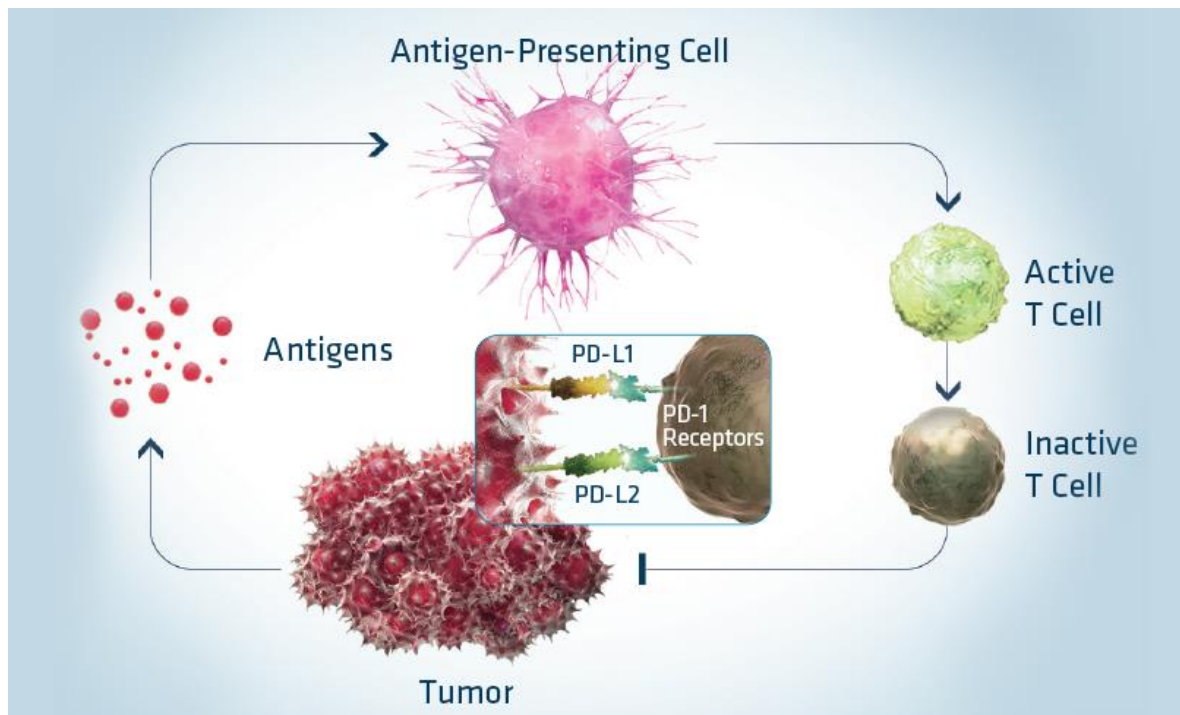


Figura 1. Inativação das células T através do *checkpoint* imunitário PD-1.(22)

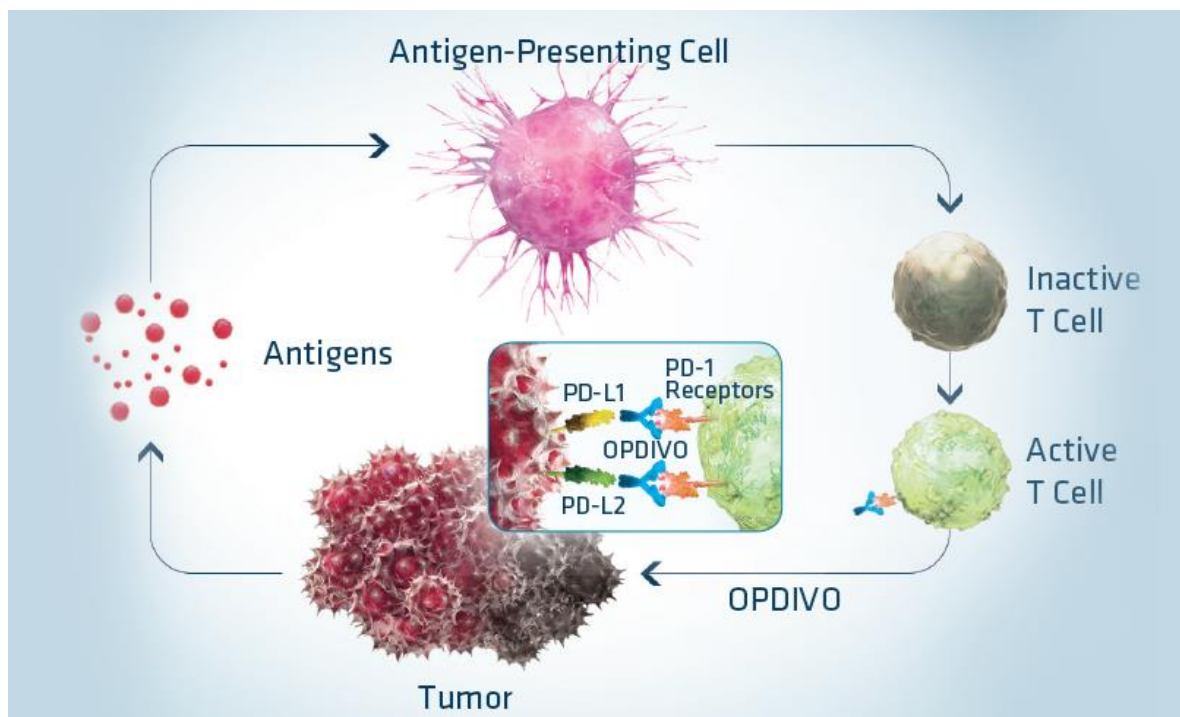


Figura 2. Reativação das células T e diminuição do crescimento do tumor através da inibição do *checkpoint* imunitário PD-1.(23)

O tratamento com nivolumab deve ser continuado enquanto se observar benefício clínico ou até que o tratamento não seja tolerado pelo doente. É recomendada a continuação do tratamento com nivolumab em doentes clinicamente estáveis com evidência inicial de progressão de doença até ser confirmada progressão de doença. Não se recomenda o aumento ou a redução da dose. Pode ser necessário atrasar ou descontinuar a dose, com base na segurança e tolerabilidade individual.(21)

O nivolumab é um anticorpo monoclonal humano e, como tal, não foram realizados estudos de interação farmacocinética. Como os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam fármacos, não se antecipa que a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos afete a farmacocinética de nivolumab.(21)

Porém, o uso de corticosteroides sistêmicos e de outros imunossuppressores antes de iniciar nivolumab devem ser evitados devido à sua potencial interferência com a atividade farmacodinâmica, podendo, contudo, ser utilizados depois de iniciar nivolumab, para o tratamento de reações adversas imunitárias.(21)

As reações adversas mais frequentes ao nivolumab nos ensaios clínicos foram fadiga, erupção cutânea, prurido, diarreia e náuseas. A maioria das reações adversas foram ligeiras a moderadas (grau 1 ou 2). Nivolumab está também associado a reações adversas imunitárias. Exemplos de reações adversas imunitárias: pneumonite imunitária, colite imunitária, hepatite imunitária, nefrite ou insuficiência renal imunitárias e endocrinopatias imunitárias, incluindo estas últimas hipo e hipertiroidismo, hipofisite, insuficiência suprarrenal, diabetes *mellitus* e cetoacidose diabética. A maioria das reações adversas imunitárias melhoraram ou foram resolvidas com um controlo apropriado, incluindo a iniciação de corticosteroides e alterações ao tratamento.(21)

As principais reações adversas notificadas nos doentes tratados com nivolumab em monoterapia são apresentadas na Tabela 2. Estas reações são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.0000$ a $< 1/1.000$), Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.(21)

Tabela 2. Principais reações adversas ao nivolumab em ensaios clínicos.

Infeções e infestações	
Frequentes	Infeção do trato respiratório superior
Pouco frequentes	Pneumonia, bronquite
Doenças do sangue e sistema linfático	
Muito frequentes	Neutropenia
Pouco frequentes	Eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	Reação relacionada com a perfusão, hipersensibilidade
Doenças endócrinas	
Frequentes	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperglicemia
Pouco frequentes	Insuficiência suprarrenal, hipopituitarismo, hipofisite, tiroidite
Raras	Diabetes <i>mellitus</i> , cetoacidose diabética
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Diminuição de apetite
Pouco frequentes	Desidratação, acidose metabólica
Doenças hepatobiliares	
Pouco frequentes	Hepatite imunitária
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Neuropatia periférica, cefaleia, tonturas
Pouco frequentes	Polineuropatia
Afeções oculares	
Pouco frequentes	Uveíte, visão turva, olhos secos
Doenças cardíacas	
Pouco frequentes	Taquicardia
Doenças vasculares	
Frequentes	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Pneumonite imunitária, dispneia, tosse
Pouco frequentes	Efusão pleural

Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Diarreia, náuseas
Frequentes	Estomatite, vômitos, dor abdominal, obstipação, boca seca
Pouco frequentes	Colite imunitária, pancreatite imunitária
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Erupção cutânea imunitária, prurido
Frequentes	Vitiligo, xerose cutânea, eritema, alopecia
Pouco frequentes	Eritema multiforme, psoríase, rosácea, urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Dor musculoesquelética, artralgia
Pouco frequentes	Polimialgia reumática, artrite
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Nefrite túbulo-intersticial e insuficiência renal imunitárias
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Fadiga
Frequentes	Pirexia, edema
Pouco frequentes	Dor, dor no peito
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	AST aumentada, ALT aumentada, fosfatase alcalina aumentada, lípase aumentada, amilase aumentada, hipocalcemia, creatinina aumentada, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hipercalcemia, hipercaliemia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Frequentes	Bilirrubina total aumentada, hipermagnesemia, hipernatremia, decréscimo do peso

Os doentes devem ser monitorizados continuamente, pelo menos até 5 meses depois da última dose, pois uma reação adversa com nivolumab pode ocorrer em qualquer altura durante ou após descontinuação do tratamento.(21)

Para suspeitas de reações adversas imunitárias, deve ser efetuada uma avaliação adequada para confirmar a etiologia ou excluir outras causas. Com base na gravidade das reações adversas, nivolumab deve ser suspenso e devem ser administrados corticosteroides. Deve ser

adicionada terapêutica imunossupressora não corticosteroide se, apesar da utilização dos corticosteroides, houver agravamento ou não houver melhoria.(21)

Nivolumab não deve ser retomado enquanto o doente receber doses imunossupressoras de corticosteroides ou de outra terapêutica imunossupressora.(21)

Deve-se descontinuar permanentemente nivolumab no caso da recorrência de reação adversa imunitária grave e para qualquer reação adversa imunitária potencialmente fatal.(21)

O nivolumab tem AIM na União Europeia, incluindo Portugal, desde 19 de junho de 2015,(21) mas até à data (22 de agosto de 2017) ainda aguarda avaliação prévia hospitalar por parte do INFARMED.

2.3. Programas de Acesso Precoce

Na deliberação 139/CD/2014 do Conselho Diretivo do INFARMED (24) foi aprovado o regulamento relativo ao programa para acesso precoce a medicamentos. Este regulamento estabelece os procedimentos e as condições do PAP a medicamentos para uso humano sem AIM em Portugal, sendo também aplicável aos medicamentos para uso humano com AIM em Portugal, mas sem decisão de aquisição pelo SNS.(24)

A utilização de medicamentos destinados ao tratamento, prevenção e diagnóstico de doenças raras ou graves ou extremamente debilitantes e que sejam imprescindíveis por não existirem alternativas satisfatórias autorizadas e a incluir em PAP deve ser requerida ao Conselho Diretivo do INFARMED pelo titular dos direitos sobre o medicamento estabelecido num Estado Membro do Espaço Económico Europeu (no caso de não ter AIM em Portugal) ou então pelo titular de AIM do medicamento (no caso de ter AIM mas sem decisão de aquisição pelo SNS).(24)

Em relação aos medicamentos para uso humanos sem AIM em Portugal, a autorização do PAP fica condicionada à verificação de que o medicamento tenha a sua eficácia e segurança demonstradas com base em resultados de ensaios clínicos precedentes, nomeadamente os realizados com vista a um pedido de AIM e desde que se possa presumir um benefício-risco favorável na utilização do medicamento.(24)

Os medicamentos incluídos no âmbito do programa são destinados apenas a serem utilizados em ambiente hospitalar e o PAP não dispensa a apresentação, por parte de entidade

hospitalar possuidora de licença de aquisição direta, de pedido de autorização de utilização excecional (AUE) para doente específico.(24)

O PAP não se aplica a: medicamentos experimentais, medicamentos manipulados, medicamentos homeopáticos, medicamentos tradicionais à base de plantas e medicamentos derivados do plasma humano.(24)

Os medicamentos autorizados, através de programa para acesso precoce a medicamento, são fornecidos gratuitamente à entidade hospitalar pelo titular dos direitos de um medicamento, bem como os dispositivos médicos especificamente fornecidos para a respetiva administração.(24)

A vigência da autorização para PAP caduca no prazo de 6 meses ou caso o número de doentes incluídos no protocolo seja alcançado, podendo esta autorização ser renovada mediante requerimento submetido ao INFARMED.(24)

Cabe ao requerente a manutenção do tratamento aos doentes admitidos em PAP, exceto nos casos em que a sua utilização tenha sido suspensa por razões de qualidade, segurança ou eficácia.(24)

O titular da autorização tem de comunicar mensalmente ao INFARMED o número de doentes incluídos nas condições de utilização e as quantidades utilizadas.(24)

A autorização do PAP caduca quando haja decisão final de comparticipação ou de avaliação prévia. As AUEs concedidas no âmbito de PAP poderão manter-se válidas se a fundamentação clínica apresentada pela instituição hospitalar for aceite pelo INFARMED.(24)

Os PAPs apresentam várias vantagens, nomeadamente, facilitam o acesso à mais recente inovação por parte dos doentes com doenças raras, graves, debilitantes ou potencialmente fatais; asseguram o acesso dos cidadãos, sem custos para o SNS, reduzindo o peso orçamental das AUEs e possibilitam a obtenção de informação de apoio aos decisores durante a fase de negociação dos contratos de financiamento pelo SNS. Porém estão associados também a alguns constrangimentos, como a indução da utilização, cuja reversão pode ser difícil e facilitação do acesso a medicamentos que não tiveram avaliação concluída e cuja decisão pode não ser favorável.(25,26)

2.4. Programa de Acesso Precoce ao Nivolumab

A Bristol-Myers Squibb (BMS), titular de AIM do nivolumab, desenvolveu um programa de acesso precoce ao nivolumab em doentes com CPNPC, histologia não escamosa. Este foi aprovado para implementação no Hospital de Egas Moniz (HEM) no dia 2 de dezembro de 2015. Para que um doente pudesse fazer parte do PAP, o médico que o acompanhava e que considerasse que este doente poderia beneficiar de nivolumab submetia o pedido à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), que após verificar se o doente cumpria os critérios de inclusão para ser elegível para o PAP, teria de submeter um formulário de pedido de inclusão do doente à BMS. Após aprovação pela BMS, a CFT tinha de enviar a solicitação para AUE ao INFARMED. Depois do parecer positivo do INFARMED e do respetivo *feedback* à BMS, poderia ser iniciado o tratamento.

No pedido de inclusão de doente tinham de ser preenchidos dados relativos às características do doente, nomeadamente: diagnóstico, data de diagnóstico, data de nascimento, sexo, historial médico, quimioterapia prévia para o CPNPC não escamoso e terapêutica de ambulatório em curso no momento da submissão do pedido. Os resultados laboratoriais mais recentes relativamente à contagem total de leucócitos, de neutrófilos e plaquetas, e à determinação da hemoglobina, da creatinina sérica, da AST, da ALT e da bilirrubina total eram igualmente incluídos neste pedido. Era necessário também confirmar a elegibilidade do doente através da resposta a várias questões relacionadas com os critérios de inclusão e exclusão.

O nivolumab demonstrou a sua eficácia e segurança em ensaios clínicos para o tratamento do CPNPC localmente avançado ou metastático. Contudo, como à data de aprovação do PAP o nivolumab não tinha indicação aprovada em Resumo das Características do Medicamento para o CPNPC não escamoso e como atualmente ainda aguarda avaliação prévia hospitalar em Portugal, este medicamento não era e ainda não é utilizado na prática clínica corrente, existindo poucos dados sobre a sua utilização em contexto real.

O programa de acesso precoce ao nivolumab permitiu a utilização deste fármaco no tratamento de doentes com CPNPC em situação clínica real, criando a oportunidade de obtenção e consequente avaliação dos resultados obtidos neste contexto.

Objetivos

Com a realização deste trabalho de campo pretende-se:

- Descrever e caracterizar a utilização do nivolumab em doentes com CPNPC seguidos no HEM ao abrigo do programa de acesso precoce;
- Comparar os dados de efetividade e segurança obtidos, com dados de outros estudos publicados recentemente.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

Estudo descritivo, observacional, retrospectivo, para descrição e caracterização do padrão de terapêutica com nivolumab dos doentes com CPNPC seguidos no HEM que iniciaram terapêutica através de PAP entre fevereiro e junho de 2016.

População e amostra

Foram incluídos neste estudo todos os doentes do HEM com CPNPC que iniciaram tratamento com nivolumab ao abrigo de PAP.

Critérios de inclusão:

- PS ≤ 2 , de acordo com o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);
- Doentes com CPNPC não escamoso localmente avançado ou metastático (estádios IIIB ou IV);
- Doentes em progressão ou recorrência da doença durante ou após tratamento com pelo menos uma linha de terapêutica sistémica para doença localmente avançada ou metastática;
- A QT, terapêutica com ITK ou imunoterapia prévia tem de ter sido completa pelo menos 2 semanas antes da administração do nivolumab, e todas as reações adversas têm de ter sido estabilizadas;
- A RT paliativa prévia tem de ter sido completa pelo menos 14 dias antes da administração do nivolumab;
- Doentes com metástases do SNC tratadas e função neurológica normal durante pelo menos 14 dias antes do início do tratamento com o nivolumab, sem corticoterapia ou com uma dose estável ou decrescente ≤ 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente);
- Doentes com diabetes *mellitus* tipo I, hipotireoidismo residual autoimune com necessidade de substituição hormonal ou psoríase sem necessidade de tratamento sistémico;
- Resultados laboratoriais antes do início do tratamento:
 - . Leucócitos $\geq 2000/\mu\text{L}$
 - . Neutrófilos $\geq 1500/\mu\text{L}$
 - . Plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - . Creatinina sérica $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou clearance de creatinina > 40 ml/min
 - . AST $\leq 1,5 \times \text{LSN}$
 - . ALT $\leq 1,5 \times \text{LSN}$
 - . Bilirrubina total $\leq 1,5 \times \text{LSN}$

- Idade ≥ 18 anos.

Critérios de exclusão:

- Doentes com meningite carcinomatosa;
- Doentes com esperança de vida < 6 meses;
- Doentes que receberam terapêutica prévia com anticorpos ou fármacos cujo alvo específico é a co-estimulação das células T ou as vias de *checkpoint*.
- Tratamento prévio em qualquer ensaio clínico com nivolumab;
- Doentes com doença pulmonar intersticial sintomática ou que possa interferir com a deteção ou gestão da toxicidade pulmonar suspeita de ser relacionada com o fármaco;
- Outras neoplasias que necessitem de intervenção concomitante;
- Doenças graves ou descontroladas ou infeções ativas que possam aumentar o risco associado à participação no PAP ou que impossibilitassem o doente de receber o nivolumab;
- Abuso de álcool ou drogas;
- Doente HIV positivo ou com SIDA;
- Historial de reações de hipersensibilidade a outros anticorpos monoclonais;
- Mulheres grávidas, a amamentar ou com teste de gravidez positivo antes da administração do nivolumab.

Recolha de informação

O estudo foi submetido à Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e autorizado pelo Conselho de Administração. Os dados foram recolhidos entre 28/03/2017 e 21/06/2017, utilizando um impresso elaborado propositadamente para este efeito (Anexo I). A recolha de informação abrangeu os processos clínicos oncológicos em papel e os registos clínicos informatizados utilizados na prática diária.

Análise de dados

Os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados criada em Excel® 2016. A análise estatística foi também efetuada no Excel® 2016.

Foi feita a caracterização do doente no que respeita às seguintes variáveis, sexo, idade à data de diagnóstico de CPNPC, *performance status*, comorbilidades e terapêutica concomitante; a caracterização da doença, classificação histológica, estágio no momento do diagnóstico e

aquando do início da terapêutica com nivolumab e estado mutacional do tumor; a caracterização dos tratamentos prévios a que o doente foi submetido e a caracterização do tratamento com nivolumab, incluindo a duração, doses administradas, tempo desde o diagnóstico até ao início da terapêutica, interações farmacológicas e motivos de interrupção do tratamento. De salientar que a duração do tratamento e o número de ciclos realizados foi calculada apenas para os doentes que suspenderam a terapêutica. A verificação da existência de interações farmacológicas entre o nivolumab e a terapêutica concomitante foi efetuada na base de dados Thomson- Micromedex®.

A segurança do nivolumab foi avaliada através da determinação da frequência das potenciais reações adversas e da gravidade das mesmas. A identificação de potenciais reações adversas foi feita com base nos registos no processo clínico e na análise dos parâmetros laboratoriais, tendo sido pesquisadas as reações adversas classificadas como graves, frequentes ou muito frequentes descritas no Resumo das Características do Medicamento. A sua gravidade foi avaliada de acordo com Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0., do National Cancer Institute.(27) O nexo de causalidade entre as reações adversas e o nivolumab não foi determinado.

A efetividade do nivolumab foi avaliada através da determinação dos seguintes indicadores: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, tempo de sobrevivência pós-terapêutica e sobrevivência livre de eventos. Os cálculos destes indicadores foram feitos da seguinte forma:

- Sobrevivência global, tempo decorrido desde o início do tratamento até à morte ou à data da recolha dos dados para os doentes ainda vivos;
- Sobrevivência livre de progressão, tempo decorrido desde a 1ª administração até a data da última administração por suspensão por progressão da doença, ou até à data da morte ou até à data da recolha de dados para os doentes ainda vivos e em terapêutica. Nestes últimos dois casos, ou seja, nos doentes em que a suspensão não foi por progressão ou em que se mantém a terapêutica, a sobrevivência livre de progressão é igual à sobrevivência global;
- Tempo de sobrevivência pós-terapêutica, calculado apenas para os doentes que suspenderam a terapêutica por outra razão que não o óbito, corresponde ao tempo decorrido desde a última administração até à data da morte ou à data da recolha dos dados;
- Sobrevivência livre de eventos, tempo decorrido desde o início do tratamento até à sua interrupção pelos eventos considerados de interesse (óbito, toxicidade e vontade do

doente). Assim, para os doentes que suspenderam a terapêutica por um destes motivos, a sobrevivência livre de eventos corresponde à duração do tratamento. Para os doentes em que não houve suspensão ou que esta se deveu a um outro motivo, a sobrevivência livre de eventos corresponde à sobrevivência global.

Resultados

A caracterização demográfica da amostra em estudo, composta por 8 doentes, encontra-se descrita na Tabela 3.

Tabela 3. Caracterização demográfica da amostra (n=8).

		n	%
Sexo	Masculino	6	75,0
	Feminino	2	25,0
Grupo etário (anos)	40-65	4	50
	> 65	4	50
Idade (mediana, em anos; mín-máx)		65,5 (44-75)	

A maioria dos doentes era do sexo masculino e metade dos doentes tinha idade superior a 65 anos.

A caracterização dos doentes antes do tratamento com nivolumab está resumida na Tabela 4.

Tabela 4. Avaliação do doente pré-tratamento com nivolumab (n=8).

		n	%
Comorbilidades	HTA	5	62,5
	Dislipidemia	5	62,5
	DPOC	2	25,0
	Asma	1	12,5
	Obesidade	1	12,5
	Síndrome Depressivo	1	12,5
	Diverticulose	1	12,5
	Síndrome de Mènière	1	12,5
Terapêutica em curso	Anti-hipertensores	5	62,5
	Analgésicos e antipiréticos	4	50,0
	Antidislipidemicos	4	50,0
	Antidepressores	3	37,5

Terapêutica em curso	Inibidores da bomba de protões		3	37,5
	Antiasmáticos e broncodilatadores		3	37,5
	Analgésicos estupefacientes		2	25,0
	Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos		2	25,0
	Bifosfonatos		2	25,0
	Antieméticos e antivertiginosos		2	25,0
	Antiagregantes plaquetários		1	12,5
	Estimulantes inespecíficos do SNC		1	12,5
	Antiepiléticos e anticonvulsivantes		1	12,5
	AINEs		1	12,5
	Antipsicóticos		1	12,5
Grau de atividade e autonomia	No momento do diagnóstico	PS 0	2	25,0
		PS 1	6	75,0
	No início da terapêutica	PS 1	7	87,5
		PS 2	1	12,5

HTA, Hipertensão arterial; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica; AINEs, Anti-inflamatórios não esteroides.

A maioria dos doentes tinha como comorbilidade hipertensão arterial e/ou dislipidemia, sendo as terapêuticas concomitantes mais comuns as do tratamento destas patologias. A terapêutica anti-hipertensora encontrava-se prescrita a todos os doentes com HTA, contudo um dos doentes com dislipidemia não se encontrava medicado.

O número médio de medicamentos tomados por cada doente foi 6 (3-12). O número médio de anti-hipertensores tomados por cada doente foi 2,2 (1-4) e de analgésicos e antipiréticos foi 1,3 (1-2), sendo que os doentes só tomaram um medicamento de cada uma das restantes classes farmacoterapêuticas.

Em nenhum doente foi detetada a existência de interações farmacológicas descritas entre o nivolumab e a terapêutica concomitante.

Relativamente à avaliação do grau de atividade e autonomia dos doentes através da determinação do *Performance Status*, no momento do diagnóstico a maioria dos doentes apresentava PS 1 (ambulatório, mas apenas capaz de executar trabalho ligeiro ou ter uma ocupação sedentária) sendo que dois doentes apresentavam PS 0 (ativo, capaz de executar todas as suas atividades sem restrições). No início da terapêutica, o estado geral dos dois doentes com PS 0 tinha-se agravado passando a PS 1, o mesmo acontecendo a 1 doente com PS 1 que passou a PS 2, assim, a maioria apresentava PS 1 e 1 doente apresentava PS 2 (ambulatório, capaz de cuidar de si, mas não de executar trabalho ligeiro, acamado menos de 50% do tempo que passa acordado).

As características tumorais e a terapêutica prévia ao tratamento com nivolumab estão resumidas na Tabela 5.

Tabela 5. Avaliação pré-tratamento com nivolumab (n=8).

			n	%
Estadiamento anatomopatológico	No momento do diagnóstico	IA	1	12,5
		IIIA	1	12,5
		IIIB	1	12,5
		IV	5	62,5
	No início da terapêutica	IV	8	100,0
Estado mutacional	EGFR	Negativo	5	62,5
		Desconhecido	3	37,5
	ALK	Negativo	5	62,5
		Desconhecido	3	37,5
Quimioterapia prévia	1ª linha	Carboplatina + Pemetrexedo	8	100,0
	2ª linha	Erlotinib	3	37,5
	3ª linha	Docetaxel	1	12,5
	4ª linha	Vinorelbina	1	12,5

Todos os casos eram adenocarcinomas, sendo que a maioria dos doentes apresentava doença metastática (estádio IV) no momento do diagnóstico. No início da terapêutica com nivolumab já todos os doentes se encontravam em estágio IV, ou seja, o cancro estava presente em ambos

os pulmões, ou metastizou para órgãos mais distantes como é o caso do cérebro, ossos ou fígado, ou havia presença de células de cancro do pulmão no fluido localizado entre as duas camadas da pleura.

No que diz respeito à pesquisa de mutações EGFR e ALK, nenhum resultado foi positivo, sendo que o resultado desconhecido significa que o teste ou não foi realizado ou foi inconclusivo. A pesquisa de mutações permite que seja selecionada terapêutica dirigida. Se nalgum dos doentes a mutação EGFR fosse positiva as opções terapêuticas de 1ª linha seriam o erlotinib, o afatinib ou o gefitinib. No caso de tumores com alteração do gene ALK a opção terapêutica de 1ª linha é o crizotinib.

A mutação PD-L1 não foi pesquisada em nenhum dos doentes. Este teste não é determinante para a seleção do nivolumab como opção terapêutica pois nos ensaios clínicos não foi feita a distinção entre doentes PD-L1 positivos e PD-L1 negativos.

Relativamente à terapêutica prévia ao nivolumab, só foram recolhidos dados sobre os tratamentos realizados na doença metastática, não tendo sido recolhidos dados relativamente à realização de cirurgia e/ou radioterapia. Todos os doentes tinham feito pelo menos uma linha de quimioterapia. Todos fizeram como terapêutica de 1ª linha carboplatina + pemetrexedo, tendo 3 doentes feito quimioterapia de manutenção com pemetrexedo.

O tempo decorrido entre o diagnóstico e o início da terapêutica com nivolumab variou entre 4,7 e 57,5 meses (4,75 anos), com um tempo mediano de 15,1 meses.

O nivolumab foi feito em 2ª linha na maioria dos doentes (n= 5; 62,5%).

O doente com maior tempo decorrido entre o diagnóstico e o início da terapêutica fez nivolumab em 5ª linha, sendo que é o doente que foi diagnosticado em estágio IA.

A dose de nivolumab resulta do peso do doente. O nivolumab foi administrado de acordo com recomendado no Resumo das Características do Medicamento, na dose de 3 mg/kg, diluído em 100 mL de NaCl 0,9%, por via intravenosa durante um período de 60 minutos.

A dose de nivolumab na primeira administração variou entre 200 e 349,8 mg (dose média = 249 mg) às quais corresponde um peso do doente entre 67,0 e 116,6 kg.

Na última administração de nivolumab encontrou-se um intervalo de dose maior, a dose mais baixa administrada foi de 189 mg (63 kg) e a mais elevada de 354 mg (119 kg). Esta diferença deve-se à perda de peso do doente que tinha 67 kg e ao aumento de peso do doente que tinha 116,6 kg, sendo que a perda de peso referida constitui uma RAM (representada na Figura 3).

Cada administração de nivolumab corresponde a um ciclo de terapêutica, o tempo recomendado entre ciclos é de duas semanas. Em caso de toxicidade, a terapêutica pode ser suspensão de forma definitiva ou pode ser aumentado o tempo que decorre entre ciclos.

Aquando da recolha de dados, 2 doentes (25%) ainda se encontravam em tratamento com nivolumab, pelo que apenas foi possível estudar o número de ciclos e a duração da terapêutica em 6 doentes. O número mediano de ciclos foi 10,5, tendo um doente efetuado apenas 2 ciclos. O doente que se manteve mais tempo em terapêutica efetuou 25 ciclos.

Dos 6 doentes em que a terapêutica já se encontrava suspensa, o motivo da suspensão correspondeu a óbito em 1 doente, progressão da doença em 3 doentes, toxicidade em 1 doente (encefalite autoimune de grau 4) e vontade de suspensão manifestada em 1 doente. O doente que quis suspender a terapêutica efetuou apenas 2 ciclos de nivolumab, sendo que a sua decisão se deveu a ter considerado como motivo de internamento hospitalar a ocorrência de reação adversa ao nivolumab, no entanto o médico assistente não validou esta interpretação, pelo que não foi considerada.

A duração média do tratamento foi 5,3 meses, com uma duração mínima de apenas 13 dias (0,4 meses), máxima de 11,9 meses e mediana de 4,7 meses.

Para avaliação da segurança do nivolumab foi determinada a frequência das potenciais reações adversas e a gravidade das mesmas, estando a frequência das RAMs identificadas representada graficamente na Figura 3.

Foram identificadas possíveis reações adversas em 7 doentes (87,5%). Não foi encontrado registo de RAM no processo do doente que apenas fez 2 ciclos de terapêutica.

Apesar de 3 doentes terem tido potenciais RAMs de grau ≥ 3 , apenas 1 doente teve de suspender o tratamento, o que teve a encefalopatia autoimune de grau 4.

Três doentes tiveram de iniciar terapêuticas devido a potenciais RAMs: 2 começaram terapêutica para a diabetes (1 insulina e 1 metformina) e 1 iniciou levotiroxina sódica para tratamento de hipotireoidismo. O doente que iniciou insulina teve também de iniciar fludrocortisona para a insuficiência adrenal secundária a nivolumab.

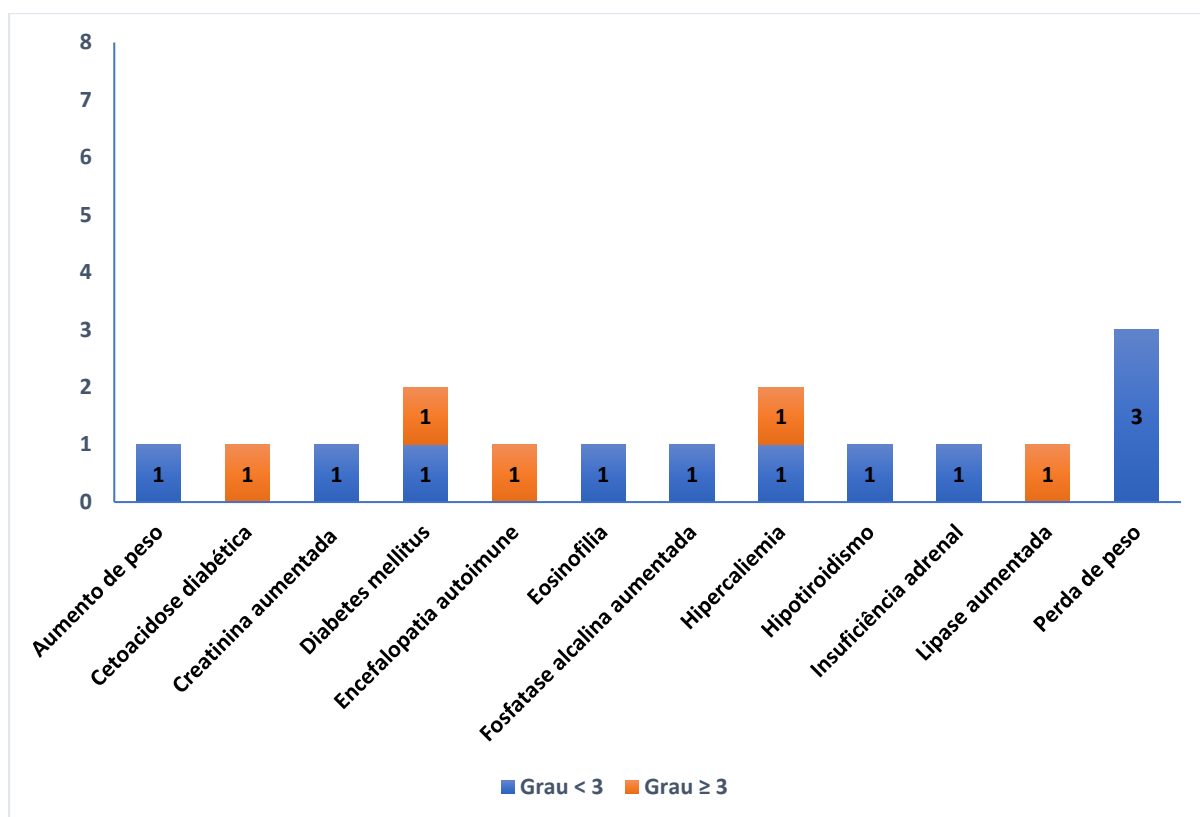


Figura 3. Representação gráfica das potenciais RAMs ao nivolumab (n=8).

A efetividade da terapêutica foi avaliada através da determinação dos seguintes indicadores: sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência livre de eventos e tempo de sobrevivência pós-terapêutica. O tempo de sobrevivência pós-terapêutica foi determinado apenas para 5 doentes, os que suspenderam a terapêutica por outro motivo que não o óbito. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6. Efetividade da terapêutica com nivolumab.

	n	%
Sobrevivência livre de eventos:		
Nº casos com eventos	3	37,5
Nº casos livres de eventos	5	62,5
Sobrevivência livre de eventos (mediana, em meses; mín-máx)		7,0 (0,4-13,4)

Sobrevivência livre de progressão:		
Nº casos com progressão	3	37,5
Nº casos livres de progressão	5	62,5
Sobrevivência livre de progressão (mediana, em meses; mín-máx)		8,4 (2,9-13,4)
Tempo de sobrevivência pós-terapêutica (mediana, em meses; mín-máx)		3,0 (0,4-4,4)
Sobrevivência global:		
Nº óbitos	4	50,0
Sobrevivência global (mediana, em meses; mín-máx)		9,0 (3,4-13,4)

Discussão

Como a amostra em estudo é bastante reduzida, apenas 8 doentes, não é possível fazer uma análise comparativa. Assim, serão apenas analisadas as diferenças e semelhanças entre os resultados obtidos e os dados de estudos publicados recentemente.

Os dados analisados são do relatório de estudo “Avaliação da Efetividade do Nivolumab” (28) do ROR-Sul de 2017 e do artigo norueguês “Real-world data on nivolumab treatment of non-small cell lung cancer” (29) de O.T. Brustugun, M. Sprauten e Å. Helland de 2016.

A amostra no estudo do ROR-Sul foi de 115 doentes e no estudo de Brustugun *et al.* foi de 58 doentes.

Os resultados obtidos, em cada um dos estudos, encontram-se resumidos na Tabela 7.

Tabela 7. Resumo dos resultados obtidos em cada estudo.

Características dos doentes e da doença		HEM	ROR-Sul (28)	Brustugun <i>et al.</i> (29)
Sexo masculino		6 (75,0%)	N.D.	28 (48,3%)
Idade (mediana, em anos; mín-máx)		65,5 (44-75)	65 (37-83)	64,6 (32,3-88,2)
PS início da terapêutica	1	7 (87,5%)	N.D.	33 (56,9%)
	2	1 (12,5%)	N.D.	10 (17,2%)
Adenocarcinoma		8 (100%)	104 (90,4%)	32 (55,2%)
Estádio IV à data do diagnóstico		5 (62,5%)	63 (54,8%)	36 (62,1%)
Estádio IV no início da terapêutica com nivolumab		8 (100%)	91 (85%)	58 (100%)
Nº de regimes de QT prévios	1	5 (62,5%)	38 (33,0%)	20 (34,5%)
	2	2 (25,0%)	38 (35,8%)	27 (46,6%)
	≥ 3	1 (12,5%)	35 (33,0%)	11 (18,9%)

Tratamento com nivolumab	HEM	ROR-Sul (28)	Brustgun <i>et al.</i>(29)
Tempo desde o diagnóstico até ao início da terapêutica (mediana, em meses; mín-máx)	15,1 (4,7-57,5)	21,6 (4,2 -168,0)	15,6 (4,5-99,9)
Duração do tratamento (média, em meses; mín-máx)	5,3 (0,4-11,9)	5,6 (0,2-15,8)	N.D.
Nº de doentes com RAMs	7 (87,5%)	38 (33,0%)	18 (31,0%)
Sobrevivência livre de eventos (mediana, em meses;)	7,0	3,7	N.D
Sobrevivência livre de progressão (mediana, em meses;)	8,4	5,4	N.D
Sobrevivência global (mediana, em meses)	9,0	11,4	11,7

N.D., Não determinado.

No estudo do ROR-Sul não havia informação sobre o sexo dos doentes nem sobre o grau de atividade e autonomia dos mesmos. Já no estudo de Brustugun *et al.* não havia informação relativamente à duração média do tratamento, à sobrevivência livre de progressão mediana e à sobrevivência livre de eventos mediana.

A idade mediana dos doentes e a percentagem de doentes com doença metastática no momento do diagnóstico foram semelhantes nos 3 estudos.

A duração média do tratamento foi idêntica à observada no estudo do ROR-Sul.

Em relação ao estadiamento no início da terapêutica com nivolumab, enquanto no presente estudo e no estudo de Brustugun *et al.*, todos os doentes se encontravam no estágio IV, no estudo do ROR-Sul a percentagem de doentes em estágio IV foi de 85%.

No presente estudo e no estudo do ROR-Sul a grande maioria dos doentes tinha adenocarcinoma (>90%), contudo no estudo de Brustugun *et al.*, a percentagem de doentes com

adenocarcinoma é de apenas 55,2%. Este facto deve-se a todos os doentes terem sido seleccionados ao abrigo de PAP que tinha como critério de inclusão CPNPC não escamoso.

O tempo mediano desde o diagnóstico até ao início da terapêutica com nivolumab obtido foi semelhante ao observado no estudo de Brustugun *et al*, mas inferior ao observado no ROR-Sul, parecendo indicar um processo de seleção de doentes mais célere.

Neste estudo houve uma maior proporção de doentes com melhor *performance status* no início da terapêutica, relativamente ao estudo de Brustugun *et al*., tiveram acesso a terapêutica com nivolumab doentes com melhor grau de atividade e autonomia, o que está de acordo com o facto de o nivolumab ter sido usado mais precocemente no nosso estudo, ou seja, foi feito em 2ª linha numa maior percentagem de doentes. De facto, a partir do momento em que o PAP foi aprovado o nivolumab foi sempre a escolha para 2ª linha.

A discrepância entre este estudo e o estudo do ROR-Sul em relação à proporção de doentes que fez nivolumab em linhas superiores à 2ª pode ser explicada pelo maior tempo mediano desde o diagnóstico até ao início da terapêutica com nivolumab obtido pelo ROR-Sul. Quanto maior o tempo entre o diagnóstico e o início da terapêutica, maior a probabilidade de ter ocorrido progressão da doença antes da autorização do PAP em Portugal, logo maior proporção de doentes que teve de fazer mais linhas terapêuticas antes de iniciar o tratamento com nivolumab.

No presente estudo foi feita uma análise exaustiva às potenciais RAMs, tendo sido identificadas, em 4 doentes, possíveis reações adversas imunitárias com impacto significativo na qualidade de vida dos mesmos: 2 doentes desenvolveram diabetes, tendo um deles de fazer terapêutica com insulina e o outro com metformina; 1 desenvolveu hipotireoidismo com necessidade de medicação com levotiroxina sódica e 1 outro doente esteve meses internado no hospital devido a uma encefalite autoimune, tendo mesmo vindo a suspender a terapêutica com nivolumab.

A elevada proporção de doentes com potenciais reações adversas justifica uma atenção e monitorização futuras, com determinação do nexo de causalidade.

No que diz respeito à efetividade do nivolumab, os resultados obtidos foram diferentes dos obtidos nos outros estudos, sendo a sobrevivência global mediana obtida inferior, mas a sobrevivência livre de progressão mediana e a sobrevivência livre de eventos mediana obtidas foram superiores. Estas diferenças podem dever-se ao facto de a amostra ser bastante reduzida e, como tal, haver uma grande discrepância entre as dimensões das amostras.

É importante referir que não foram detetadas interações farmacológicas entre o nivolumab e a terapêutica concomitante dos doentes pois, como o nivolumab é um anticorpo monoclonal humano, não é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) nem por outras enzimas que metabolizam fármacos, logo a inibição ou indução destas enzimas pela coadministração de medicamentos não afeta a sua farmacocinética.

Em relação ao estudo desenvolvido, poderiam ter sido recolhidos dados relativos aos hábitos tabágicos dos doentes, devido à sua importância na etiologia do cancro do pulmão bem como, dados relativos à terapêutica prévia à quimioterapia, cirurgia e radioterapia, de forma a obter-se informação sobre o(s) tratamento(s) realizado(s) na doença precoce.

Como no presente estudo foi possível consultar os processos clínicos, foram analisadas mais variáveis e mais aprofundadamente do que no estudo do ROR-Sul.

Conclusões

Encontrou-se uma elevada proporção de doentes com potenciais reações adversas que justifica uma monitorização intensiva futura.

Observou-se sobrevivência global mediana inferior, e sobrevivência livre de progressão mediana e sobrevivência livre de eventos mediana superiores às observadas nos estudos consultados; a reduzida dimensão da amostra sugere a necessidade de monitorização nesta área.

Como se trata de uma nova terapêutica será necessário continuar a recolher mais dados para que se obtenha o máximo de informação possível, informação esta que pode ser bastante útil na decisão de aprovação de utilização em meio hospitalar em Portugal.

Referências Bibliográficas

1. Sotto-Mayor R. Mortalidade por cancro do pulmão. *Acta Med Port.* 2014;27(1):9–11.
2. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32:605–44.
3. Cagle PT. Etiology of Lung Cancer. Em: Cagle PT, Allen TC, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Borczuk AC, et al, editor. *Molecular Pathology of Lung Cancer. Molecular Pathology Library.* New York: Springer; 2012. p. 8–10.
4. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Portugal-Doenças Oncológicas em números – 2015. Direção-Geral de Saúde. Lisboa; 2016. 66 p.
5. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016;4(8):150.
6. Ministério da Saúde. Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento do Cancro do Pulmão 09. Direção-Geral da Saúde. 2009. 138 p.
7. Figueiredo A, Barata F. Perguntas Frequentes do Doente com Cancro do Pulmão. Comissão de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. 2006.
8. Travis WD. Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):669–92.
9. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(3):447–68.
10. Fan Z, Schraeder R. The Changing Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(4):637–53.
11. Sakashita S, Sakashita M, Sound Tsao M. Genes and Pathology of Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Semin Oncol.* 2014;41(1):28–39.
12. Kataoka K, Ogawa S. Genetic biomarkers for PD-1/ PD-L1 blockade therapy. *Oncoscience.* 2016;3(11–12):311–2.
13. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning Gray: The Natural History of Lung Cancer Over Time. *J Thorac Oncol.* 2008;3(7):781–92.
14. van Klaveren RJ, van't Westeinde SC, de Hoop B-J, Hoogsteden HC. Stem Cells and the Natural History of Lung Cancer: Implications for Lung Cancer Screening. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2215–8.
15. Raz DJ, Zell JA, Ou SHI, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: Implications for early detection. *Chest.* 2007;132(1):193–9.
16. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):1850–5.
17. Wao H, Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2013;2:10.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, version 5.2017. 2017;

19. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Supplement 4):iv1-iv21.
20. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Giaj Levra M, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(Supplement 5):v1–27.
21. Bristol- Myers Squibb Company. Resumo das Características do Medicamento de Opdivo [Internet]. 2017 [citado 22 de Agosto de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
22. Bristol- Myers Squibb Company. How Opdivo works: Mechanism of action [Internet]. Bristol- Myers Squibb Company. 2017 [citado 20 de Julho de 2017]. [Figura], Tumor Immune Evasion. Disponível em: <http://www.opdivohcp.com/metastatic-nsclc/how-opdivo-works/mechanism-of-action>
23. Bristol- Myers Squibb Company. How Opdivo works: Mechanism of action [Internet]. Bristol- Myers Squibb Company. 2017 [citado 20 de Julho de 2017]. [Figura], Normal Immune Response Restored. Disponível em: <http://www.opdivohcp.com/metastatic-nsclc/how-opdivo-works/mechanism-of-action>
24. INFARMED. Regulamento relativo ao programa para acesso precoce a medicamento - Deliberação 139/CD/2014. INFARMED; 2014.
25. Furtado C. Programa de Acesso Precoce e de Partilha de Risco- Conceitos e funcionamento|Perspetiva do Regulador [Apresentação de Powerpoint]. 9as Jornadas de Farmácia Hospitalar. 2017.
26. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(4):244–54.
27. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). National Cancer Institute. 2010.
28. Costa FA, Ramos C, Murteira R, Brito C, Miranda AC. Avaliação da Efetividade do Nivolumab- Relatório de Estudo. Registo Oncológico Regional- Sul. 2017.
29. Brustugun OT, Sprauten M, Helland Å. Real-world data on nivolumab treatment of non-small cell lung cancer. *Acta Oncol (Madr).* 2016;56:438–40.

Anexos

Anexo I. Folha de Recolha de Dados

Nº ordem: NIV _____

Data de recolha:

Doente:

Iniciais:

Processo:

Data de nascimento: ____/____/____

Sexo: ☐ Feminino ☐ Masculino

Idade à data de início da terapêutica com nivolumab:

Data diagnóstico:

Classificação Histológica _____

Estádio no momento do diagnóstico:

Performance Status:

Mutações:

ALK: Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhecido ☐

KRAS: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhecido ☐

EGFR: ☐ Positivo exão: ____ Negativo ☐ Desconhecido ☐

PD-L1: ☐ Positivo ☐ Negativo ☐ Desconhecido ☐

Outras patologias do doente:

Terapêutica concomitante:

Interações:

Parâmetros Antropométricos

Parâmetros	
Peso (Kg)	
Altura (cm)	

Quimioterapia prévia:

- Esquema:
- N° ciclos:

Terapêutica com nivolumab

1. Linha terapêutica:
2. Estádio:
3. Performance Status:
4. Dose:
5. Data 1ª administração:
6. Estado:
☐ Manutenção ☐ Suspensão
☐ Toxicidade RAM: Grau:
☐ Progressão da Doença ☐ Óbito
☐ Vontade do doente
7. N° de ciclos:
8. Data última administração (se aplicável): ____/____/____

Tempo livre de progressão:

Sobrevivência global:

Tempo de sobrevivência pós-terapêutica com nivolumab:

Tempo desde o diagnóstico até ao início da terapêutica com nivolumab:

Tempo de sobrevivência pós-terapêutica com nivolumab:

Duração do tratamento:

Parâmetros Laboratoriais

Parâmetros				VR
Eritrócitos ($\times 10^{12}/L$)				
Hb (g/dL)				
Leucócitos ($\times 10^9/L$)				
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)				
Eosinófilos ($\times 10^9/L$)				
Linfócitos ($\times 10^9/L$)				
Plaquetas ($\times 10^9/L$)				
Creatinina (mg/dL)				
Sódio (mmol/L)				
Potássio (mmol/L)				
Cálcio (mg/dL)				
Magnésio (mg/dL)				
Glucose (mg/dL)				

AST (U/L)				
ALT (U/L)				
ALP (U/L)				
Bilirrubina Total (mg/dL)				
Amilase (U/L)				
Lipase (U/L)				
T3 total				
T3 livre				
T4 total (µg/dL)				
T4 livre (ng/dL)				
TSH (mU/L)				
pO2 (mmHg)				
pH				

RAMs:

Abreviaturas

ALP- Fosfatase Alcalina

ALT- Alanina Aminotransferase

AST- Aspartato Aminotransferase

CPNPC- Carcinoma do Pulmão de Não Pequenas Células

Hb-Hemoglobina

pO2- Pressão Parcial de Oxigênio

RAM- Reações adversas ao Medicamento

T3- Triiodotironina

T4-Tiroxina

TSH- Thyroid Stimulating Hormone

VR- Valores de Referência